

⑪ 公開特許公報 (A) 平2-790

⑤Int.Cl.
C 07 D 501/04
277/593
501/22

級別記号 J
8615-4C
114
8615-4C

⑥公開 平成2年(1990)1月5日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全13頁)

⑦発明の名称 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物の製造法

⑧特 願 昭63-330966

⑨出 願 昭63(1988)12月28日

優先権主張 ⑩1988年1月7日⑪イギリス(GB)⑫8800295

⑬発明者 坂根 和夫 兵庫県川西市見野字山形15

⑭発明者 後藤 二郎 大阪府吹田市五月が丘南7-17-604

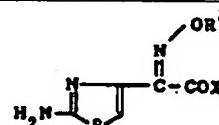
⑮出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地

⑯代理人 弁理士 青木 高

目 次

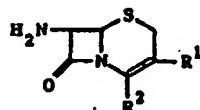
1. 発明の名称

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物の製造法



2. 特許請求の範囲

1) 式:



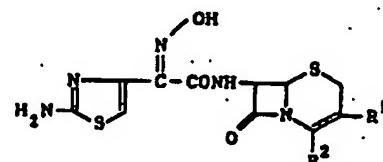
(式中、R¹は有機基、

R²はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基を意味する)

で示される7-アミノ-3-セフェム化合物またはアミノ基におけるその反応性衍生物またはその塩を、式:

(式中、R³はアシル基、Xはハロゲンを意味する)

で示される化合物またはその塩と反応させ、次いで生成する化合物をR³のアシル基の脱離反応に付することを特徴とする式:

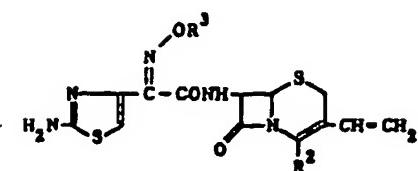


(式中、R¹およびR²は前と同じ意味)

で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミ

D) - 3 - セフェム化合物またはその他の誘導体。

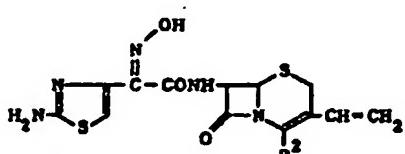
2) 式：



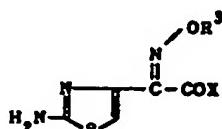
(式中、R²はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基。)

R³はアシル基を意味する。)

で示される3-セフェム化合物またはその他の誘導体、R³のアシル基の脱離反応に対することを特徴とする式：



4) 式：

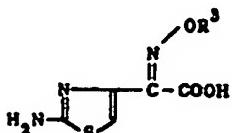


(式中、R³はアシル基、Xはハロゲンを意味する。)

で示される化合物またはその他の誘導体。

5) 2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセタルクロリド-複雑塩(シン興性体)である特許請求の範囲第4項に記載の化合物。

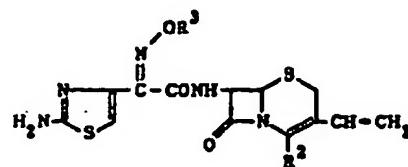
6) 式：



(式中、R²は前と同じ意味)

で示される2-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物またはその他の誘導体。

7) 式：



(式中、R²はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基。)

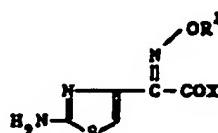
R³はアシル基を意味する。)

で示される化合物またはその他の誘導体。

(式中、R³はアシル基を意味する。)

で示される化合物またはその他の誘導体、ハロゲン化剤と反応させることを特徴とする。

式：



(式中、R³は前と同じ意味であり、Xはハロゲンを意味する。)

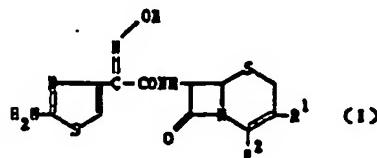
で示される化合物またはその他の誘導体。

3. 発明の詳細な説明

この発明は2-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物またはその他の誘導体に関する。

さらに詳しくはこの発明は、下記一般式で示される2-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-

-セフェム化合物またはその塩の、対応する7-アミノ-3-セフェム化合物またはその塩および、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセテルハロゲン化合物またはその塩からの高収率での新規製造法に関する。

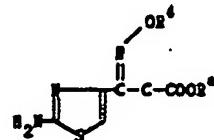


(式中、R¹は有機基、R²はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基を意味する)。

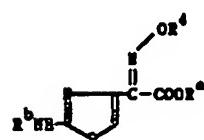
すなわち、この発明の目的は7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-3-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(I)またはその塩の新規工業的製造法を提供することである。

従来、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-3-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(I)は、例えば下記の方法により製造されていた。

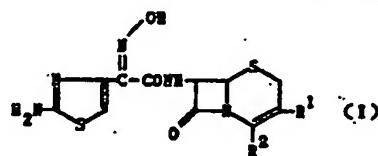
方法1



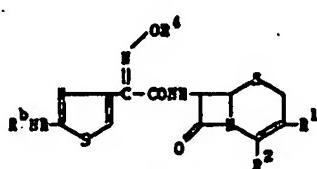
アミノ保護基の導入



- (1) カルボキシ保護基の脱離
- (2) カルボキシ基にかけたその反応性基導体の変化
- (3) 7-アミノセフェム化合物とその反応



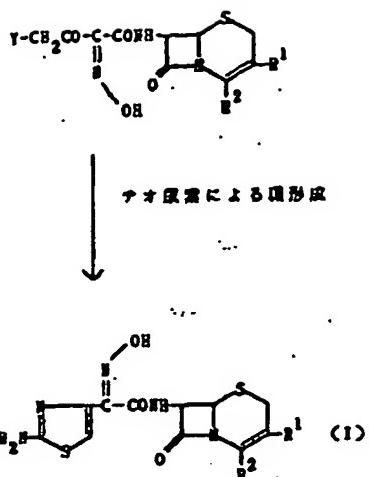
方法2

 $\text{Y}-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{COI}$ 

- (1) アミノ保護基の脱離
- (2) ヒドロキシ保護基の脱離



ニトロ化



(文中、R¹およびR²はそれぞれ前と同じ意味であり、

R^aはエチル基のようなカルボキシ保護基、

R^bはクロロアセチル基のようなアミノ保護基、

R^cはヒドロキシ保護基、

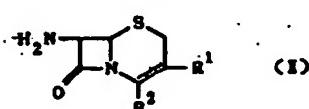
XおよびYはそれぞれハロゲンを意味する)。

しかしながら、方法1に関しては、二つの余分な工程すなわち、アミノ保護基の導入およびアミノ保護基の脱離が必要であり、從って目的セフェム化合物の収率がそれ程高くない。

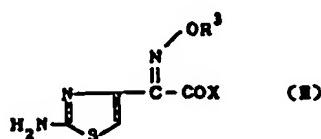
方法2に関しては、高価なセフェム化合物を初期工程で使用しなければならず、從って最終化合物を得るのに非常な高コストとなり、さらにこの方法ではオキシム部分におけるアンチ異性体も生成するので、さらに追加してアンチ異性体の分離工程も必要となる。

この発明の発明者は7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物の工業的製造のため種々の方法を検討研究し、その結果として7-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルハロゲン化合物またはその脱付加塩を安定な形で分離し、この発明の新規製造法を完成することに成功した。

この発明の製造法は、式:

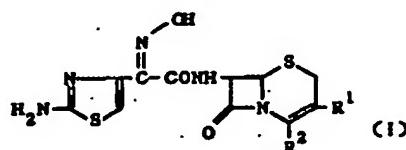


(文中、R¹およびR²はそれぞれ前と同じ意味)で示される7-アミノ-3-セフェム化合物またはアミノ基におけるその反応性誘導体またはその塩を、式:



(文中、R³はアシル基であり、Xは同と同じ意味)

で示される2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルハロゲン化合物またはその塩と反応させ、次いで生成する化合物をR³のアシル基の脱離反応に付して、式:



(文中、R¹およびR²はそれぞれ前と同じ意味)で示される7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物を得ることを特徴とする。

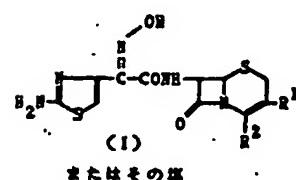
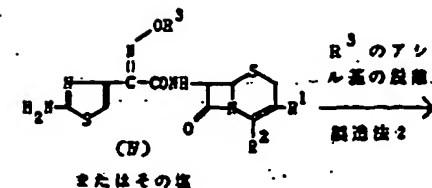
原料化合物(II)および目的化合物(IV)の溶媒としてはセファロスボリンおよびベニシリソの分野で使用される常用の塩が挙げられ、無機塩との塩、その例として、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩；有機塩との塩、その例として、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エクノールアミン塩、トリエクノールアミ

ン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等; 例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸付加塩; 例えばイソ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、リトルエンスルホン酸塩等の有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩等のような基基との塩または酸付加塩が挙げられ、原料化合物(Ⅲ)の好適な塩としては上記で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この発明の製造法は下記反応式によって示される。



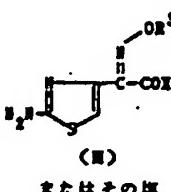
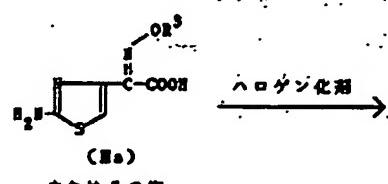
(式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ前と同じ意味)。



(式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ前と同じ意味)。

原料化合物 3-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセケルハロゲン化合物(Ⅲ)には防腐化合物が含まれており、これらは下記反応式で示す方法によって製造すること

ができる。



(式中、R³ および X はそれぞれ前と同じ意味)。

この発明の製造法によって得られる 7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(Ⅰ)は強い抗菌作用を發揮して、グラム陽性菌

およびグラム陰性菌を含む広汎な病原菌の生育を阻止し、抗腫瘍として有用である。

この発明の上記記載における R¹、R² および R³ の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

この発明で使用する「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子 1 個ないし 8 個、日本では 1 個ないし 4 個を有する基を意味するものとする。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル基、ならびに芳香族基または複素環を含むアシル基が挙げられる。それらのアシル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセタル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、スクシニル、ビバロイル等の低級アルカノイル基;

例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、3-ヘキシクロプロピルエトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボ

ニル、ベンテルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基；

例えばメチル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、1-メチルエタンスルホニル、ブタンスルホニル等の低級アルカンスルホニル基；

例えばベンゼンスルホニル、トリル等のアレンスルホニル基；

例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フクロイル、インダンカルボニル等のアロイル基；

例えばフェニルアセテル、フェニルプロピオニル等のアル(低級)アルカノイル基；

例えばベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル等のアル(低級)アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

上記アシル部分は塩素、臭素、フッ素および次亜のようなハログン等のような適当な置換基少なくとも1個を有していてもよい。

好適な「保護されたカルボキシ基」としては、ペニシリンまたはセファロスボリン化合物におい

てそれらの3位または4位に常用されるエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。

「エステル化されたカルボキシ基」の好適な「エステル部分」としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソブロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ベンチルエステル、第三級ベンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル、例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル、例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル、例えばメトキシメチルエステル、エトキシメチルエステル、イソブロボキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル、1-エトキシエチルエステル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエステル、例えばメチルオキシメチルエステル、エチルオキシメチルエステル、エタノキシメチルエステル、クマニルエステル、サリチルエステル等の適当な置換基1個以上を有していてもよいアル(低級)アルキルエステル、例えばフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メチルエステル、クマニルエステル、サリチルエステル等の適当な置換基1個以上を有していてもよいアリールエステル、例えばフタリジルエステル等の複素環エステル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソブロピルジメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、ジイソブロピルメチルシリル等のトリ(低級)アルキルシリルのようなトリ置換シリル、例えばトリフェニル等のトリアリールシリル、例えばトリベンジルシリル等のトリアル(低級)アルキルシリル等が挙げられる。

好適な「有機基」としてはセファロスボリン化合物の3位に常用される基が挙げられ、脂肪族基、芳香族基および複素環基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブ

エステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ(またはジまたはトリ)ヘロ(低級)アルキルエステル、例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、2-アセトキシエチルエステル、2-ブロピオニルオキシエチルエステル、1-アセトキシプロピルエステル等の低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル、例えばメチルメチルエステル、2-メチルエチルエステル等の低級アルカンスルホニル(低級)アルキルエ斯特ル、例えばベンジルエ斯特ル、1-メトキシベンジルエ斯特ル、6-ニトロベンジルエ斯特ル、フェニルエチルエ斯特ル、ベンズヒドリルエ斯特ル、トリアルエ斯特ル、ビス(メトキシフェニル)メチルエ斯特ル、3,6-ジメトキシベンジルエ斯特ル、6-ヒドロキシ-3,6-ジ第三級ブチルベンジルエ斯特ル等の適当な置換基1個

アル、第三級ブタル、ベンタル、ネオベンタル、第三級ベンタル、ヘキシル等の低級アルキル基；

例えばビニル、1-ブロベニル、アリル、1-メチルアリル、1または2または3-ブチニル、1または2または3または4-ベンゼニル、1または2または3または4-ヘキセニル等の低級アルケニル基；

例えばフェニル、トリル、キシリル、クタニル、ナフタル等のアリール基；

例えばフリルテオメチル、テアソリルテオメチル、テアジアソリルテオメチル、テトラソリルテオメチル等の複雑なテオメチル基；

例えば1-メチルビロリジニオメチル、1-エチルビロリジニオメチル、1-メチル-2-ヒドロキシメチルビロリジニオメチル、1-メチル-2-カルバソイルオキシメチルビロリジニオメチル等のような1-低級アルキルビロリジニオメチル等の第四級空素原子を有する複雑なメチル基がその例として挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては塩素、臭素、砹素等が挙げられる。

R¹、R²およびR³の好ましい実施基団は以下のとおりである。

R¹は例えばビニル等の低級アルケニル基；または複雑なテオメチル基、好ましくは例えば1,2,4-テアジアソリル等のイオウ原子1個および窒素原子1個ないし2個を含む5員芳香族複雑基；

R²はカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基、好ましくはトリ(低級)アルキルシリルオキシカルボニル基、好ましくは例えばトリメチルシリルオキシカルボニル等のトリ(C₁-C₄)アルキルシリルオキシカルボニル基；

R³は低級アルカノイル基、好ましくは例えばアセテル等のC₁-C₄アルカノイル基である。

この発明の目的化合物(I)の製造法を以下詳細に説明する。

製造法上

化合物(Ⅲ)またはその塩は、化合物(I)またはアミノ基におけるその反応性錯体またはその塩を、2-(2-アミノナアゾール-5-イル)アシルオキシイミノアセテルハロゲン化物(Ⅴ)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(I)のアミノ基における好適な反応性錯体としては、化合物(Ⅲ)とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、セノ(トリメチルシリル)アセトアミド等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル錯体が挙げられる。

化合物(Ⅲ)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したような塩が挙げられる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、四氷エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒

中でも反応を行うことができる。これらの常用的溶媒は水との混合物として使用してもよい。

反応はアルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルセトアミド、N,N-ジ-*C*₁-C₄アルカノイル基等の有機塩基を存在させて行ってもよいし、存在させずに行ってもよい。

反応温度は特に規定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

この反応において、R²のカルボキシ保護基が反応中またはこの製造法の後処理中に脱離される場合も、その範囲内に包含される。

この反応に使用される化合物(Ⅴ)またはその塩はこの発明の発明者等によって初めて安定な形で単離され、それによって反応は高収率で進行し、副生成物の回収工程が不要となるので非常に便利になり、反応物の量を最良の条件で容易に管理することができる。

製造法2

化合物(I)またはその塩は、化合物(V)またはその塩をヨウ³のアシル基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この脱離反応は化合物(V)を脱離することなく、製造法1と同じ反応溶媒中で行うのが最もよい。

この脱離反応は加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

加水分解としては酸または塩基等を使用する方法が挙げられる。これらの方法は脱離すべきアシル基の種類によって選択すればよい。

好適な酸としては例えば硫酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、2-トルエンスルホン酸、塩酸等の無機酸または無機酸が挙げられる。さらに上記酸の代わりに三フッ化ホウ素エチルエーテル等のルイス酸もこの反応に使用される。反応に用いた酸は脱離すべきアシル基の種類によって選択することができる。脱離反応を酸によって行う場合には、反応を抑制の存在下または存在さ

せすに行うことができる。好適な塩基としては例えばメタノール等のアルコールのような有機溶媒が挙げられる。

好適な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えば硫酸ナトリウム、硫酸カリウム等のアルカリ金属硫酸塩、例えば硫酸マグネシウム、硫酸カルシウム等のアルカリ土類金属硫酸塩、例えば硫酸水素二ナトリウム、硫酸水素二カリウム等のアルカリ金属硫酸水素塩等のような無機塩基がその例として挙げられる。塩基を使用する加水分解はしばしば本または酸水性有機溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

還元法としては例えば水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属による還元、常用の触媒を使用する還元還元等がその例として挙げられる。

反応温度は特に規定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

この脱離反応においては、ヨウ²のカルボキシ基が反応中またはこの製造法の後処理工程中に脱離する場合もその範囲内に包含される。

この発明の製造法は技術性7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイノアセトアミド]-3-セフェム化合物(I)特に3-ビニル-3-セフェム化合物の高収率による工業的製造法として非常に有用である。

出发物質の2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイノアセテルハロゲン化物(V)またはその塩の製造法を以下に説明する。

出发化合物(V)またはその塩は化合物(V')をハロゲン化剤と反応させて製造することができる。

る。

化合物(V)の好適な塩は塩基との塩であり、化合物(V')の好適な塩は化合物(I)について例示したような塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

化合物(V')は後述の製造法で記された方法または常用の方法によって製造することができる。

この反応で使用される好適なハロゲン化剤は五塩化磷、オキシ塩化磷、塩化デオニル、ホスゲン等のカルボン酸を脱ハロゲン化物に変換できる常用のものが挙げられる。

反応は通常、塩化メタレン、クロロホルム等のような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

反応速度は特に規定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

化合物(V')の塩酸塩のような酸付加塩は安定な結晶形で単離されることができ、特に本発明の反応には好ましい。

以下の発明を製造例および実施例に従って説明する。

製造例1

2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸エチル(シン異性体)(17.2g)のエタノール(1.6L)中温湯液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(840mL)を搅拌下45℃で30分間かけて滴下する。滴下終了後、さらに同量で1.5時間搅拌を続ける。反応混合物を5℃で冷却し、5℃で1時間搅拌後、沈殿を滤取してエタノールで洗浄し、五酸化炭素で真空乾燥して、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シン異性体)(155.7g)を得る。

mp : 130-131℃(分解)

IR (KBr-disk) : 3520, 3300, 1800, 1580 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 6.97 (2H, br s), 7.33 (1H, s).

この化合物(20g)を水(30mL)から再結晶して純物質(12.6g)を得る。

mp : 133-134℃(分解)

元素分析...C₈H₈N₂O₃SH₂Oとして...

計算値: C 26.49, H 3.27, N 17.14,

S 13.05, H 3.39, H₂O 14.69

実測値: C 26.65, H 3.31, N 17.38,

S 13.31, H 3.67, H₂O 14.75

製造例2

2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シン異性体)(20.9g)の水(150mL)中温湯液に、無水硫酸(23.5g)を23-25℃で30分間かけて加える。添加中、10%炭酸カリウムを加えて反応混合物をpH 8.0-8.3に保つ。搅拌を20分間続ける後、6N塩酸を加えて反応混合物を酸性にして調査とする。生成する沈殿を滤取してエタノールガラスジソプロピルエーテルで順次洗浄し、次いで五酸化炭素で真空乾燥して、水1.1分子を含む2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸(シン異性体)(17.8g)を得る。

mp : 130-140℃(分解)

IR (KBr-disk) : 3400, 3100, 1780, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.20 (3H, s), 7.25 (1H, s).

製造例3

五酸化硫黄(25.0g)の塩化メチレン(250mL)浴液に、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸(シン異性体)(12.5g)を-20℃で搅拌下少量ずつ加える。-10~-15℃で75分間搅拌を続ける。反応混合物にジイソプロピルエーテル(250mL)を0℃未満の温度で15分間かけて滴下する。生成する沈殿を滤取してジイソプロピルエーテルで洗浄し、次いで五酸化炭素で真空乾燥して、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(13.3g)を得る。

mp : 125-130℃(分解)

IR (KBr-disk) : 3300, 1800, 1780, 1640,

1590 cm⁻¹

製造例4

2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シン異性体)(49.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(240mL)浴液に、無水硫酸(40.8g)を搅拌下25℃で30分間かけて滴下する。さらに30分間搅拌を続ける。次いで酢酸エチル(240mL)を反応混合物に加える。5℃で1時間搅拌後、沈殿を滤取して、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸ナトリウム・N,N-ジメチルホルムアミド(シン異性体)(58.84g)を得る。

IR (KBr-disk) : 3300, 3100, 1765, 1660, 1620,

1590 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.25 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.02 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.93 (1H, s)

製造例5

2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸ナトリウム・N,N-ジ

メチルホルムアミド(シン異性体)(58.8g)の水(1050ml)溶液に炭酸アンモニウム(5.9g)を搅拌下室温で加える。10分間搅拌後、混合物を過濾する。滤液を6N塩酸でpH2.5に調整して5-10°Cで3時間搅拌する。沈殿を濾取して、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(6.8g)を得る。

IR (KBr-disk) : 3450, 3100, 1750, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.17 (3H,s), 7.20 (1H,s)

元素分析 C₇H₉N₃O₄ S·2H₂Oとして、

計算値 : C 31.70, H 4.15, N 16.85,

S 12.08, H₂O 13.98

実測値 : C 31.80, H 3.82, N 16.06,

S 12.26, H₂O 13.39

実験例1

2-(アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(4.82g)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド(8mL)のテトラヒドロフタ

ン(50mL)溶液に、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(6.8g)を搅拌下-5°Cで少量ずつ加える。0-5°Cで1時間搅拌を続ける。反応混合物を冷水(250mL)中に注ぎ、次いで生成する沈殿を濾取して冷水で洗浄し、五酸化炭素で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(7.44g)(収率: 85.1%)を得る。

IR (KBr-disk) : 3250, 1770, 1750, 1705, 1650, 1590, 1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.33 (3H,s), 3.80, 3.87 (2H,ABq, J=18Hz), 5.23 (1H,d, J=5Hz), 5.32 (1H,d, J=10Hz), 5.60 (1H,d, J=17Hz), 5.82 (1H,dd, J=8Hz, J=5Hz), 6.92 (1H,dd, J=10Hz, J=17Hz), 7.17 (1H,s), 9.97 (1H, d, J=8Hz)

実験例2

7-[2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.3g)および塩酸アンモニウム(481.5mg)の水(21mL)とメタノール(15mL)との混合物中温(40°C)に、10%炭酸カリウム水溶液を搅拌下室温で、反応混合物がpH8.0になるまで滴下する。10%炭酸カリウム水溶液を加えてpH8.0に保ちながら、再び室温で1.5時間搅拌を続ける。1N塩酸を加えて反応混合物をpH5.0に調整した後、メタノールを減圧下に留去する。残る水溶液を1N塩酸でpH2.5に調整し、次いで5-10°Cで30分搅拌する。生成する沈殿を濾取して冷水で洗浄し、次いで五酸化炭素で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(0.90g)(収率: 70.0%)を得る。

IR (KBr-disk) : 3300, 1780, 1660, 1605,

1540 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.53, 3.80 (2H,ABq, J=18Hz), 5.17 (1H,d, J=5Hz), 5.28 (1H, d, J=10Hz), 5.57 (1H,d, J=17Hz), 5.75 (1H,dd, J=8Hz, J=5Hz), 6.68 (1H,s), 6.80 (1H,dd, J=17Hz, J=10Hz), 7.07 (2H,br s), 9.42 (1H,d, J=8Hz), 11.25 (1H,br s)

実験例3

7-アミノ-3-(1,3,4-テアジアゾール-5-イル)オキメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(880mg)およびセノトリメチルシリルアセトアミド(3.0g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(937.2mg)を搅拌下-5°Cで少量ずつ加える。0-5°Cで1時間搅拌を続ける。反応混合物を酢酸エチル(30mL)と冷水(30mL)との混合物中に注ぐ。有機層を分取して塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧下に留去する。残渣

セジソプロビルエーテルで抽出して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-テアジアゾール-5-イル)オメタル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.45g)(収率: 89.3%)を得る。

IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) : 3300, 1770, 1660, 1610,

1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.57, 3.77 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.30, 4.60 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 5.17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.82 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.30 (2H, br s), 8.70 (1H, s), 9.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実験例4

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-テアジアゾール-5-イル)オメタル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.08g)および塩化アンモニウム(121mg)の水(15mL)とメタノール(10mL)との混合

物中混同液に、10%炭酸カリウム水溶液を搅拌下で、反応混合物がpH8.0になるまで滴下する。10%炭酸カリウム水溶液を加えてpH8.0に保ちながら、同温で1.5時間搅拌を続ける。1N塩酸を加えて反応混合物をpH3.0に調整した後、混合物からメタノールを留去する。残る水溶液を1N塩酸を加えてpH2.5に調整し、5-10°Cで30分搅拌する。生成する沈殿を遠心して冷水で洗浄し、次いで五酸化二ホウ素で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-テアジアゾール-5-イル)オメタル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(805mg)(収率: 80.8%)を得る。

IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) : 3200, 3080, 1780, 1690, 1650, 1605, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.73, 3.97 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.30, 4.60 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 6.18 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.07 (1H, br s),

8.70 (1H, s), 9.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11.25 (1H, s)

実験例5

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.0g)のメタノール(20mL)中混同液に濃度0.05Mを加える。混合物を室温で1.5時間搅拌する。反応液に水(20mL)を加える。水溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でpH3.0に調整し、遠心して少量の不溶物を除去し、減圧下にメタノールを留去する。残渣に塩化ナトリウム飽和水溶液(30mL)を加え、次いで室温で30分搅拌する。生成する結晶を遠心し、水洗して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(892mg)(収率: 78.5%)を得る。

IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) : 3300, 1780, 1660, 1605,

1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 3.53, 3.80 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.57 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=17\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$), 7.07 (2H, br s), 8.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11.25 (1H, br s)

実験例6

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(2.14g)およびビス(トリメチルシリル)尿素(2.04g)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセタリドクロリド・塩酸塩(シン異性体)(1.7g)を搅拌下0-5°Cで加える。0-5°Cで30分搅拌を続ける。反応混合物に酢酸エチル(50mL)および水(25mL)を加える。生成する沈殿を遠心して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボ

ン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エチル(シン異性体)(δ : 3.28 ppm)(収率: 89.6%)を得る。

IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) : 1780, 1760, 1705, 1680, 1610, 1630, 1580, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.20 (3H, s), 3.67, 3.87 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=17\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.33 (10H, s), 9.97 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実験例7

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(純度: 94.5%)(2.27g)および酢酸エチル(85mL)のテトラヒドロフラン(25mL)中懸濁液に炭酸水素ナトリウム(1.88g)含有水(25mL)を攪拌下5℃で加える。混合物を5℃で5分間攪拌する。この混合物に2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド・塩酸塩(シン異性体)(2.13g)を攪拌下10分間かけ

て滴下して加える。残液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2.2mL)を加えた後、5℃で15分間攪拌する。沈殿物を滤過し、有機層を分取して1N塩酸(25mL)を5℃で15分間攪拌しながら加える。生成する沈殿を滤取して酢酸エチルで洗浄して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エチル(シン異性体)(3.58g)(収率: 98.4%)を得る。

IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) : 1780, 1760, 1705, 1680, 1610, 1630, 1580, 1530 cm^{-1}

実験例8

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エチル(シン異性体)(3.00g)のメタノール(3mL)懸濁液に三フッ化ホウ素エチルエーテル(350mg)を直通で加える。混合物を戻りで1時間攪拌する。混合物にイ

ソブロビルエーテルを加え、沈殿物を滤取し、イソブロビルエーテルで洗浄し、乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(シン異性体)(2.20g)(収率: 89.4%)を得る。

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 3.61, 3.92 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6.75 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$, 17Hz), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.35 (1H, s), 9.70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.30 (1H, s, δ)

下記化合物は上記化合物から常法により製造される。

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)。

実験例9

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(2.27g)の塩化メチレン(12.5mL)およびギ酸(230mg)混合物中溶液に三フッ化ホウ素エチルエーテル(1.62g)を20℃で攪拌しながら加える。20~30℃で1時間攪拌後、反応混合物にテトラヒドロフラン(12.5mL)を滴下して加え、さらにビス(トリメチルシリル)クレア(3.68g)を10分間攪拌しながら加える。混合物に2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(1.38g)を5℃で1時間攪拌しながら加える。反応混合物に塩化ナトリウム飽和水溶液(25mL)を加えた後、5℃で10分間攪拌する。生成する沈殿を滤取して塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸・塩酸塩(シン異性体)(3.53g)(収率: 91.0%)を

得る。

IR (DMSO-d₆; δ) : 2.22 (3H.s), 3.59, 3.90
(2H.ABq, J=15Hz), 5.26 (1H.d, J=5Hz),
5.32 (1H.d, J=11Hz), 5.69 (1H.d, J=17Hz),
5.80 (1H.dd, J=5Hz, 8Hz), 6.92 (1H,dd,
J=11Hz, 17Hz), 7.14 (1H.s), 8.94 (1H,
d, J=8Hz)

実験例10

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イ
ル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-
3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸・塩
酸塩(シン異性体)(5.30g)のメタノール(10
ml)中塩溶液に濃硫酸(980mg)およびメタノー
ル(5ml)混合物を滴下して加える。混合物を2
~24℃で30分間攪拌した後、5℃にまで冷却す
る。反応混合物を冷硫酸水素ナトリウム(2.52g)
の水(30ml)および酢酸エチル(30ml)混合物中
に注ぐ。水溶液を硫酸水素ナトリウム飽和水溶液
(3.5ml)でpH5.0に調整し、通過して少量の不溶
物を除去し、減圧下にメタノールおよび酢酸エチ

ルを留去する。生成する沈殿物を採取し、冷水で
洗浄して、7-[2-(2-アミノテアゾール-
4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミ
ド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン
酸(シン異性体)(3.40g)(収率: 63.1%)を
得る。

IR (ヌメル) : 3300, 1780, 1680, 1605,

1560 cm⁻¹

特許出願人 鹿児島高橋謙一郎

代理人 助理士 青木 高



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.